

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/43753 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 38/40, 35/74, 31/702, A61P 1/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10490

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 30 日 (30.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-365299
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000) JP

(71) 出願人: 森永乳業株式会社 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒108-8384 東京都港区芝五丁目 33 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 渡辺明治 (WATANABE, Akiharu). 樋口清博 (HIGUCHI, Kiyohiro); 〒930-0194 富山県富山市

杉谷 2630 富山医科薬科大学内 Toyama (JP). 早澤宏紀 (HAYASAWA, Hirotoshi). 寺口 進 (ETRAGUCHI, Susumu). 山内恒治 (YAMAUCHI, Koji); 〒228-0004 神奈川県座間市東原五丁目 1 番 83 号 森永乳業株式会社 栄養科学研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目 23 番 3 号 OR ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, ID, JP, KR.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR CHRONIC HEPATITIS B

(54) 発明の名称: B 型慢性肝炎治療剤

(57) Abstract: Remedies for chronic hepatitis B which contain lactoferrin as the active ingredient; remedies for chronic hepatitis B which contain a mixture of lactoferrin, probiotics and prebiotics as the active ingredient; utilization of lactoferrin for producing remedies for chronic hepatitis B; utilization of a mixture of lactoferrin, probiotics and prebiotics for producing remedies for chronic hepatitis B; a method of treating chronic hepatitis B involving the administration of lactoferrin; and a method of treating chronic hepatitis B involving the administration of a mixture of lactoferrin, probiotics and prebiotics. Because of being less expensive and having no side effect, these remedies for chronic hepatitis B can be efficaciously used in the fields of drugs and food and drinks.

(57) 要約:

本発明は、ラクトフェリンを有効成分として含有する B 型慢性肝炎治療剤；ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を有効成分として含有する B 型慢性肝炎治療剤；B 型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリンの使用；B 型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリン、プロバイオティクス、及びプロバイオティクスの混合物の使用；ラクトフェリンの投与を含む B 型慢性肝炎の治療方法；ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の投与を含む B 型慢性肝炎の治療方法に関するものである。かかる B 型慢性肝炎治療剤は、経済的で副作用がなく、医薬品、飲食品の分野で有効に利用することができる。



WO 02/43753 A1

明 細 書

B型慢性肝炎治療剤

技 術 分 野

本発明は、ラクトフェリン、又はラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を有効成分として含有するB型慢性肝炎治療剤に関する。更に詳しくは、本発明は、ラクトフェリンが金属非飽和ラクトフェリン、金属飽和ラクトフェリン、又はアボラクトフェリン（以下、これらをまとめてラクトフェリン類と記載することがある。）であり、プロバイオティクスがビフィドバクテリウム属に属する微生物、ラクトバチルス属に属する微生物及びストレプトコッカス属に属する微生物からなる群より選択される少なくとも1種類以上の微生物の菌末であるB型慢性肝炎治療剤、プレバイオティクスがオリゴ糖であるB型慢性肝炎治療剤、並びに形態が飲食品であるB型慢性肝炎治療剤に関する。また、本発明は、B型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリンの使用、B型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の使用、ラクトフェリンの投与を含むB型慢性肝炎の治療方法並びにラクトフェリン、プロバイオティクス、及びプレバイオティクスの混合物の投与を含むB型慢性肝炎の治療方法に関する。

本明細書において百分率は、特に断りのない限り質量による表示である。

背 景 技 術

肝炎という病名で呼ばれるものとしては、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎、薬剤性肝炎などがあり、これらは、血中肝炎ウイルスマーカーの測定、抗体測定、血液検査などの検査を行うことによって鑑別されている。いずれの原因であっても、肝炎は、放置すると慢性化し、肝の炎症の程度に応じて一部は肝硬変に進行する。さらに、肝硬変の進行によって肝癌の発生、肝不全といった重大な合併症の出現がみられる。またB型肝炎ウイルス感染では重症化

し、劇症化することもあり、慢性肝炎の原因により治療の目的も異なってくる。

ウイルス性肝炎は、肝炎ウイルスの感染の結果発症するが、その病像は感染した肝炎ウイルスの種類によって大いに異なる。現在までのところ、ウイルス肝炎を惹起する肝炎ウイルスとしては、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス等が知られている。このうち、A型肝炎は慢性化しないこと、E型肝炎は汚染地域で汚染された飲料水や生ものを摂取しなければ発症しないこと、G型肝炎はその臨床像が不詳であることなどから、日常しばしば遭遇するウイルス肝炎は慢性のB型肝炎とC型肝炎である。

B型肝炎ウイルスは、DNAウイルスであり、RNAウイルスであるC型肝炎ウイルスなどの他の肝炎ウイルスとは異なるだけでなく、その遺伝子複製過程でRNA中間体ができ、それがDNAに逆転写されたり、また遺伝子が肝細胞の染色体に頻繁に組み込まれるなどの特徴を持っている。また、B型肝炎ウイルスは、C型肝炎ウイルスに比べ感染力が強いことから、B型肝炎ウイルスの感染経路は多岐にわたっている。

B型肝炎には、無症状に経過して慢性肝炎化する病態と、明らかに急性肝炎として発症する病態が存在する。B型肝炎の病態及びその進展は、C型肝炎と大きく異なり、肝硬変や肝細胞癌だけでなく、極めて多彩で複雑である（佐藤信紘編、別冊・医学のあゆみ、第1版、第27頁、医歯薬出版株式会社、1999年）。C型肝炎の場合は、ウイルスを減少させるインターフェロン療法が第一選択とされている。一方、B型肝炎の場合、ウイルスを根本的に減少排除する根治的療法だけでなく、肝炎ウイルスから肝を守る非根治療法などの病態に適した治療法が用いられている（佐藤信紘編、別冊・医学のあゆみ、第1版、第31頁、医歯薬出版株式会社、1999年）が、有効率が低く、種々の副作用を持つなどの問題点がある。

従来、B型慢性肝炎に対する治療薬剤としては、ステロイド、インターフェロン、強力ネオミノファーゲンC（ミノファーゲン製薬社製。以下SNMCと略記することがある。）及びウルソデオキシコール酸等が使用されている。

しかしながら、これらの治療剤は、有効性が低く、また以下のような問題点を

有する。すなわち、ステロイドを短期間に比較的大量に使用した後に急激に中断し、強い免疫賦活作用を発揮させるステロイド離脱療法では、肝炎の重症化をきたす可能性がある。また、インターフェロン療法では、間質性肺炎及び鬱などの重篤な副作用が起き易い。また、S N M Cなどでは、高血圧及び浮腫などの副作用が起き易い。

前述のとおり、従来から、B型慢性肝炎の治療剤は、副作用や他の薬剤との併用に関する問題が懸念されることから、治療効果の有効性が高く、副作用が少ない、B型慢性肝炎に対する治療薬剤の開発が急務の課題となっていた。

さらに、世界保健機構によると、世界中でB型肝炎ウイルスの感染者は20億人を超え、その中でもおよそ5億人が慢性の感染者であることが推定されており、世界的規模でB型肝炎ウイルスに対する予防とともに、B型慢性肝炎の治療が課題となっていた。

本発明は、前記事情に鑑みてなされたものであり、治療の有効率が高く、且つ連続摂取可能なB型慢性肝炎治療剤、該B型慢性肝炎治療剤製造のための有効成分の使用、該B型慢性肝炎治療剤の有効成分を用いたB型慢性肝炎の治療方法を提供することを課題とする。

発明の開示

本発明者らは、B型慢性肝炎の優れた治療効果を有する化合物について鋭意研究を行った結果、ラクトフェリンに着目した。

ラクトフェリンは、涙、唾液、末梢血、乳汁等に含まれている無害、かつ天然の鉄結合蛋白質（1分子当たり2個の鉄イオンを結合可能）であり、分子量は、ウシ・ラクトフェリンが86,000ダルトン、ヒト・ラクトフェリンが88,000ダルトンである（今堀和友・山川民夫監修、「生化学辞典」、第2版、第1390頁、東京化学同人、1990年）。

現在までに、ラクトフェリンの効果は、大腸菌、カンジダ菌、クロストリジウム菌等の有害微生物に対して抗菌作用を示すこと [ジャーナル・オブ・ペディアトリクス (Journal of Pediatrics)、第94巻、第1頁、1979年]、ヒト及び動物の腸内にビフィズス菌、乳酸菌等の有用細菌を定着するのに有効であること

(特許第2532911号公報)、ヒフィズス菌増殖因子であること(特開平2-225419号公報)、及びサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルスに対して抗ウイルス作用を示すこと[アドバンシス・イン・エクスペリメンタル・メディシン・アンド・バイオロジー(Advances in Experimental Medicine and Biology)、第443巻、第199頁、1998年]がそれぞれ報告されている。

更に、ラクトフェリンは、免疫賦活作用(特開平7-179355号公報)、細胞増殖作用(特開平6-48955号公報)、抗腫瘍作用[キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第54巻、第2310頁、1994年]、疾病の治療剤に応用した抗リウマチ剤(特開平5-186368号公報)、及び薬剤に起因する慢性肝障害に対する改善効果が示された肝機能改善剤(WO00/06192号公報)等、様々な作用をもつ乳タンパク質として開示されている。

しかしながら、ラクトフェリン、又はラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物が、肝炎の中でもB型肝炎ウイルスによる慢性肝炎の治療に有効であることは知られておらず、文献も皆無であった。

本発明者らは、B型慢性肝炎患者へ、ラクトフェリン、又はラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を3ヶ月間以上の期間にわたって経口投与した結果、一時的に緩和にアラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase: 以下、ALTと略記することがある。)値が上昇して宿主の免疫賦活化が確認された後、B型肝炎に対して有効率が高い治療効果が導かれ、且つ治療に伴う副作用が無いことを見出し、本発明を完成した。

前記課題を解決する本発明の第一の発明は、ラクトフェリンを有効成分として含有するB型慢性肝炎治療剤である。

前記課題を解決する本発明の第二の発明は、ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を有効成分として含有するB型慢性肝炎治療剤であり、プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム属に属する微生物、ラクトバチルス属に属する微生物及びストレプトコッカス属に属する微生物から

なる群より選択される少なくとも1種類以上の微生物の菌末であり、また、プレバイオティクスがオリゴ糖であること、さらに飲食品の形態であることを望ましい態様としてもいる。

前記課題を解決する本発明の第三の発明は、第一の発明のB型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリンの使用である。前記課題を解決する本発明の第四の発明は、第二の発明のB型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の使用である。

前記課題を解決する本発明の第五の発明は、ラクトフェリンの投与を含むB型慢性肝炎の治療方法である。前記課題を解決する本発明の第六の発明は、ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の投与を含むB型慢性肝炎の治療方法である。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明について具体的に説明する。

本発明のB型慢性肝炎治療剤において、有効成分として使用するラクトフェリンは、市販品であってもよく、あるいは哺乳類（例えば、ヒト、ウシ、水牛、ウマ、ヤギ、ヒツジ等）の初乳、移行乳、常乳、末期乳等、これらの処理物である脱脂乳、ホエー等から、イオン交換クロマトグラフィー等の常法により分離し、必要に応じて精製したラクトフェリンであってもよい。さらに、ラクトフェリンから常法により鉄を除去したアポラクトフェリン、アポラクトフェリンに鉄、銅、亜鉛、マンガン等の金属を一部又は完全にキレートさせた金属非飽和ラクトフェリン又は金属飽和ラクトフェリンであってもよい。

また、天然のヒト・ラクトフェリンは、大量に製造することはできないが、組換えDNA技術により得られる組換え真菌、組換え乳牛（トランスジェニック・カウ）等により生産されるヒト・ラクトフェリンも本発明に使用することができる。

本発明のB型慢性肝炎治療剤に配合されるプロバイオティクスは、ヒトの健康に有益な作用を示す、生きている細菌のことを指し、ビフィドバクテリウム属に属する微生物、ラクトバチルス属に属する微生物及びストレプトコッカス属に属

する微生物の菌末などを例示することができる。なお、菌末は、市販品または公知の方法（例えば、特開平 1-221319 号公報に記載の方法等）により調製したものを使用することができる。

本発明の B 型慢性肝炎治療剤に配合されるプレバイオティクスは、腸管内に生息しているビフィズス菌などの限定した菌を特異的に増殖させることにより、ヒトの健康に有益な作用を示す、難消化性の食品成分であり、ラクチュロースなどのオリゴ糖を例示することができる。なお、ラクチュロースは、肝性脳症および肝性昏睡の症状を低減する作用が知られている（精神医学、第 15 巻、第 10 号、第 1101 頁、1973 年）が、B 型慢性肝炎の治療に有効であることは知られていない。

上述したラクトフェリン、又はラクトフェリンとプロバイオティクスとプレバイオティクスとの混合物を有効成分として含む本発明の B 型慢性肝炎治療剤は、公知の方法により種々の態様に製剤化され、経口投与される。具体的製剤として、錠剤（糖衣錠、コーティング錠、パッカル錠を含む。）、散剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む。）、顆粒剤（コーティングしたものを含む。）、丸剤、トローチ剤、液剤又はこれらの製剤学的に許容され得る徐放製剤等を例示することができる。

前記の製剤は、公知の製剤学的製法に準じ、製剤として薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等と共に医薬組成物として製剤化される。

これらの製剤に用いる担体及び賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、白糖、マンニトール、馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末など、結合剤としては例えば澱粉、ゼラチン、シロップ、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等を例示することができる。

また、崩壊剤としては、澱粉、寒天、ゼラチン末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、炭酸

カルシウム、炭酸水素ナトリウム、及びアルギン酸ナトリウム等を、それぞれ例示することができる。

更に、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、水素添加植物油、及びマクロゴール等、着色剤としては医薬品に添加することが許容されている赤色2号、黄色4号、及び青色1号等を、それぞれ例示することができる。

錠剤及び顆粒剤は、必要に応じ白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、精製セラック、ゼラチン、ソルビトール、グリセリン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、フタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート、及びメタアクリル酸重合体等により被膜することもできる。

本発明のB型慢性肝炎治療剤は、有効成分であるラクトフェリンを薬剤1g当たり少なくとも1mg含むことが望ましい。投与量は、年齢、症状等により異なるが、ヒト体重1kg当たり少なくとも1mgの割合で、ヒト一人1日当たり20mg～15g、特に100mg～10g投与されることが望ましい。投与方法は、経口的に投与することが好ましく、1日に1回又は数回に分けて投与することができる。また、本発明の第二の発明のB型慢性肝炎治療剤、即ちラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を有効成分とする場合には、該混合物を薬剤1g当たり少なくとも2.5mg含むことが望ましい。投与量は、年齢、症状等により異なるが、ヒト体重1kg当たり少なくとも2.5mgの割合で、ヒト一人1日当たり50mg～40g、特に200mg～30g投与することが望ましい。投与方法は、経口的に投与することが好ましく、1日に1回又は数回に分けて投与することができる。ただし、プロバイオティクスは、例えば菌末の場合、少なくとも1日当たり1億個、プレバイオティクスは、例えばオリゴ糖の場合、少なくとも1日当たり30mg投与することが望ましい。

また、本発明のB型慢性肝炎治療剤は、主成分が食品由来の成分で安全性が高いため、他の肝疾患治療剤、例えばインターフェロン、SNMC等と併用することができ、これにより、これら薬剤の投与量を低減し得るとともに、肝機能改善

の相乗効果が期待できる。

本発明のB型慢性肝炎治療剤は、飲食品の形態で使用することもできる。飲食品形態のB型慢性肝炎治療剤は、飲料または食品にラクトフェリン、またはラクトフェリンとプロバイオティクスとプレバイオティクスとの混合物を添加して作製される。飲食品として好ましい形態は、清涼飲料、乳製品、健康食品、菓子類を挙げることができ、特に乳飲料、発酵乳、錠菓、流動食等を挙げることができる。本発明の飲食品中のラクトフェリン、またはラクトフェリンとプロバイオティクスとプレバイオティクスとの混合物の添加量は、該飲食品を健康維持および健康増進の目的で用いる場合、特に限定されることはないが、飲食品1kg当たり少なくとも100mg含むことが望ましく、飲食品1kg当たり300mg～800g含むことが特に望ましい。ラクトフェリンは、食品由来の成分で安全性が高いため、ラクトフェリンを添加することによって、安全で、しかも健康維持及び健康増進に有用な飲食品を提供し得る。

次に試験例を示して本発明を詳細に説明する。

試験例 1

この試験は、ラクトフェリンのB型慢性肝炎治療効果を調べるために行った。

1) 試料の調製

試料は後述する実施例1の錠剤と同一の方法により製造した。

2) 試験方法

B型慢性肝炎患者4名（男性3名、女性1名）を患者A～患者Dとして、1日あたり、ラクトフェリン1.2gを含む錠剤（後述する実施例1の錠剤）を、4ヶ月間連日経口投与した。

投与開始より経時的に採血し、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：以下、ALTと略記することがある）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：以下、ASTと略記することがある。）を測定した。

3) 試験結果

ラクトフェリンのB型慢性肝炎患者に対する効果は表1、表2に示すとおりである。表1は各患者のALT値（単位：IU/L）及び表2は各患者のAST値

(単位：IU/L) をそれぞれ示している。

試験の結果、投与前と比較して、ALTは、4例中2例において、投与1ヶ月後及び2ヵ月後で緩やかな上昇を示したが、引き続き経口投与することにより、投与3ヵ月以降より投与前に比して低値を示した。この結果から、宿主の免疫賦活化に伴う改善効果が確認された。また、残る2例については、投与1ヶ月より緩やかな低下を示した。

ASTは、4例中1例において投与1ヶ月後で緩やかな上昇を示したが、引き続き経口投与することにより、投与2ヶ月以降より投与前に比して低値を示し、宿主の免疫賦活化に伴う改善効果が確認された。また、残る3例は投与1ヶ月より緩やかな低下を示した。

(表1)

	患者A	患者B	患者C	患者D	平均
投 与 前	101	70	84	165	105
投与1ヶ月後	116	47	372	99	159
投与2ヶ月後	118	40	33	82	68
投与3ヶ月後	67	57	29	43	49
投与4ヶ月後	48	—	31	113	64

(表 2)

	患者A	患者B	患者C	患者D	平均
投 与 前	6 7	4 7	4 5	1 1 8	6 9
投与1ヶ月後	6 6	3 0	1 9 2	7 3	9 0
投与2ヶ月後	6 1	2 7	2 5	5 7	4 3
投与3ヶ月後	4 8	3 5	2 4	7 1	4 5
投与4ヶ月後	3 8	—	2 8	6 4	4 3

試験例 2

この試験は、ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物のB型慢性肝炎治療効果を調べるために行った。

1) 試料の調製

試料は後述する実施例2の錠剤と同一の方法により製造した。

2) 試験方法

B型慢性肝炎患者4名(男性3名、女性1名)を患者E～患者Hとして、後述する実施例2の錠剤を、1日当たり12錠を4ヶ月間連日経口投与した。

投与開始より経時的に採血し、血清中のALT及びASTを測定した。

3) 試験結果

ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物のB型慢性肝炎患者に対する効果は表3、表4に示すとおりである。表3は各患者のALT値(単位: IU/L)、及び表4は各患者のAST値(単位: IU/L)をそれぞれ示している。

試験の結果、投与前と比較して、ALT、ASTが投与1カ月後及び2カ月後で緩和な上昇を示したが、引き続き経口投与することにより、投与3カ月以降より投与前に比して低値を示し、投与4ヶ月後で有意に低下した。すなわち、ラクトフェリン単独投与に比べ、全例で宿主の免疫賦活化が確認され、ALT値及び

A S T 値の減少による治療効果が認められた。

(表 3)

	患者E	患者F	患者G	患者H	平 均
投 与 前	1 4 1	1 6 2	1 3 0	7 0	1 2 6
投与1ヶ月後	3 7 6	1 9 7	1 9 7	7 8	2 1 2
投与2ヶ月後	4 8 8	3 9 1	9 2	1 9 6	2 9 2
投与3ヶ月後	6 3	2 7 0	6 9	5 4	1 1 4
投与4ヶ月後	5 2	1 2 7	6 8	2 4	6 8

(表 4)

	患者E	患者F	患者G	患者H	平 均
投 与 前	9 0	8 0	6 6	8 0	7 9
投与1ヶ月後	1 9 6	9 8	8 9	8 8	1 1 8
投与2ヶ月後	2 4 7	1 5 7	5 0	1 9 4	1 6 2
投与3ヶ月後	3 8	1 0 5	4 0	6 3	6 2
投与4ヶ月後	3 6	5 4	4 5	4 1	4 4

実 施 例

次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1 (ウシ・ラクトフェリンを配合した錠剤の調製)

次の組成からなる錠剤の B 型慢性肝炎治療剤を次の方法により製造した。

ウシ・ラクトフェリン (ミライ社製)

5 0 . 0 (%)

還元麦芽糖（東和化成工業社製）	28.5
甘味料（日研化学社製）	17.1
滑沢剤（理研ビタミン社製）	4.0
香料（長谷川香料社製）	0.4

ウシ・ラクトフェリン、還元麦芽糖、甘味料、滑沢剤及び香料の混合物を、常法により1錠当たり1.2gとなるように打錠し、ラクトフェリンを600mg含有する錠剤を得た。

実施例2（ウシ・ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスを配合した錠剤の調製）

次の組成からなる錠剤のB型慢性肝炎治療剤を次の方法により製造した。

ウシ・ラクトフェリン（ミライ社製）	20.0（%）
ビフィドバクテリウム・ロンガム菌末（森永乳業社製）	15.0
ラクチュロース（森永乳業社製）	20.0
還元麦芽糖（東和化成工業社製）	27.6
甘味料（日研化学社製）	15.2
滑沢剤（理研ビタミン社製）	1.8
香料（長谷川香料社製）	0.4

ウシ・ラクトフェリン、ビフィドバクテリウム・ロンガム菌末、ラクチュロース、還元麦芽糖、甘味料、滑沢剤及び香料の混合物を常法により1錠当たり0.5gとなるように打錠し、ラクトフェリン100mg、ビフィドバクテリウム・ロンガム菌1億個、ラクチュロース100mgをそれぞれ含有する錠剤を得た。

実施例3（ウシ・ラクトフェリンを配合したシロップ剤の調製）

次の組成からなるシロップ剤のB型慢性肝炎治療剤を常法により製造した。

ウシ・ラクトフェリン（ミライ社製）	8.0（%）
果糖ブドウ糖液糖（参松工業社製）	12.4
クエン酸（上野製薬社製）	0.2
クエン酸ナトリウム（丸善製薬社製）	0.2
カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製）	0.2
精製水（大塚製薬社製）	79.0

実施例 4 (カプセル入りウシ・ラクトフェリンの調製)

次のとおり、カプセル剤のB型慢性肝炎治療剤を製造した。

乳糖 (和光純薬工業社製) 600 g、トウモロコシデンプン (日清製粉社製) 400 g、結晶セルロース (和光純薬工業社製) 400 g 及びウシ・ラクトフェリン (ミライ社製) 600 g を、50メッシュ篩 (ヤマト科学社製) により篩分けし、厚さ0.5 mmのポリエチレン製の袋にとり、転倒混合し、全自動カプセル充填機 (Cesere Pedini 社製。プレス式) を用い、前記粉末をカプセル (日本エランコ社製。1号ゼラチンカプセル、Op.Yellow No.6 Body、空重量は75 mg) に内容量275 mgで充填し、ラクトフェリン82.5 mg入りのカプセル剤7,000個を得た。

実施例 5 (ヒト・ラクトフェリン散剤の調製)

次のとおり、散剤のB型慢性肝炎治療剤を製造した。

予め6号篩 (井内盛栄堂社製) で篩分けしたヒト・ラクトフェリン粉末 (ミライ社製) 100 g 及び乳糖 (森永乳業社製) 500 g を乳鉢中で混和し、これに予め5号篩 (井内盛栄堂社製) で篩分けした乳糖 (森永乳業社製) 400 g を添加して混和し、全量を再度5号篩で篩分けし、1包5 gずつ分包機 (東京商会。OMP-90A) により分包し、10%ヒト・ラクトフェリン散剤200包を得た。

実施例 6 (ラクトフェリンを添加した飲料の調製)

脱脂粉乳 (森永乳業社製) 90 g を50℃の温湯800 ml に溶解し、砂糖 (日新製糖社製) 30 g、インスタントコーヒー粉末 (ネスレ社製) 14 g、カラメル (昭和化工社製) 2 g、及びコーヒーフレーバー (三栄化学社製) 0.01 g、を攪拌しながら順次添加して溶解し、10℃に冷却し、ラクトフェリン (ミライ社製) 1 g を添加し、ラクトフェリン約0.1%を含むB型慢性肝炎治療剤を含有する乳飲料を調製した。

産業上の利用可能性

以上詳細に記載したとおり、本発明は、以下のような効果を奏するものであり、医薬品や健康食品等の分野に利用することができる。

(1) 日常的に摂取されている食品成分を主成分として含有するので、経済的で且つ長期間連続摂取しても副作用がほとんどない。

(2) B型慢性肝炎の治療に著効を有する。

請求の範囲

1. ラクトフェリンを有効成分として含有するB型慢性肝炎治療剤。
2. ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物を有効成分として含有するB型慢性肝炎治療剤。
3. プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム属に属する微生物、ラクトバチルス属に属する微生物、ストレプトコッカス属に属する微生物からなる群より選択される少なくとも1種類以上の微生物の菌末である請求項2に記載のB型慢性肝炎治療剤。
4. プレバイオティクスがオリゴ糖である請求項2に記載のB型慢性肝炎治療剤。
5. 形態が飲食品である請求項1～4のいずれか1項に記載のB型慢性肝炎治療剤。
6. B型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリンの使用。
7. B型慢性肝炎治療剤製造のためのラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の使用。
8. ラクトフェリンの投与を含むB型慢性肝炎の治療方法。
9. ラクトフェリン、プロバイオティクス及びプレバイオティクスの混合物の投与を含むB型慢性肝炎の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/40, 35/74, 31/702, A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/40, 35/74, 31/702, A61P1/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/06192 A1 (Morinaga Milk Ind. Co., Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.2000), especially, Claims; working examples (Family: none)	1-7
A	JP 2000-325046 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 28 November, 2000 (28.11.2000), especially, Claims (Family: none)	1-7
A	JP 1-221319 A (Morinaga Milk Ind. Co., Ltd.), 04 September, 1989 (04.09.1989), especially, Claims (Family: none)	2-5, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 February, 2002 (20.02.02)

Date of mailing of the international search report
05 March, 2002 (05.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10490

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8,9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 and 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K38/40, 35/74, 31/702, A61P1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K38/40, 35/74, 31/702, A61P1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/06192 A1 (森永乳業株式会社), 2000. 02. 10, 特に、特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2000-325046 A (明治乳業株式会社), 2000. 11. 28, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 1-221319 A (森永乳業株式会社), 1989. 09. 04, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	2-5, 7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.02.02

国際調査報告の発送日

05.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8, 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲8, 9は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。